

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 8 月 11 日 (11.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/073388 A1

- (51) 国際特許分類: C12P 7/18, 17/10 // C12N 15/53 (74) 共通の代表者: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2-4 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/000575
- (22) 国際出願日: 2005 年 1 月 19 日 (19.01.2005) (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-023946 2004 年 1 月 30 日 (30.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目 2 番 4 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西山 章 (NISHIYAMA, Akira) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ高砂工業所内 Hyogo (JP). 田岡 直明 (TAOKA, Naoaki) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ高砂工業所内 Hyogo (JP). 岸本 成己 (KISHIMOTO, Narumi) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ高砂工業所内 Hyogo (JP). 長嶋 伸夫 (NAGASHIMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ高砂工業所内 Hyogo (JP).
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESSES FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 1-SUBSTITUTED 2-METHYLPYRROLIDINE AND INTERMEDIATE THEREFOR

(54) 発明の名称: 光学活性 1-置換—2—メチルピロリジンおよびその中間体の製造法

(57) Abstract: A process for producing an optically active 1,4-pentanediol which comprises asymmetrically reducing 5-hydroxy-2-pentanone, which is easily available at low cost. Also provided is a process for producing an optically active 1-substituted 2-methylpyrrolidine which comprises sulfonylating the optically active 1,4-pentanediol to convert it to an optically active sulfonate compound and subsequently reacting the compound with an amine. By these processes, an optically active 1,4-pentanediol useful as an intermediate for medicines and an intermediate for agricultural chemicals and an optically active 1-substituted 2-methylpyrrolidine can be simply produced from an inexpensive starting material.

(57) 要約: 本発明は、安価に入手容易な 5-ヒドロキシ-2-ペンタノンを不斉還元することにより、光学活性 1, 4-ペンタンジオールを製造する方法に関する。また本発明は、光学活性 1, 4-ペンタンジオールをスルホニル化することにより光学活性スルホナート化合物に変換し、次いでアミンと反応させることにより、光学活性 1-置換-2-メチルピロリジンを製造する方法に関する。本発明の方法によれば、医薬中間体及び農薬中間体として有用な光学活性 1, 4-ペンタンジオール及び光学活性 1-置換-2-メチルピロリジンを、安価な原料から簡便に製造することができる。

WO 2005/073388 A1

明 細 書

光学活性1-置換-2-メチルピロリジンおよびその中間体の製造法 技術分野

[0001] 本発明は医薬及び農薬等の中間体として有用な光学活性1-置換-2-メチルピロリジンの製造法に関する。また、本発明は、該製造法において合成中間体として有用な光学活性1, 4-ペンタンジオールの製造法に関する。

背景技術

[0002] 従来、光学活性1-置換-2-メチルピロリジンの製造法としては以下の方法が知られている。

(1) L-プロリンから誘導されるL-プロリノールの水酸基を塩化チオニルでクロロ基に変換し、窒素原子をベンジルオキシカルボニル基により保護した後、水素化トリブチル錫を用いてラジカル的に還元することにより、(R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピロリジンを製造する方法(非特許文献1)。

(2) ラセミ体の2-メチルピロリジンを、酒石酸を用いて光学分割する方法(非特許文献2)。

[0003] しかしながら、上記(1)の方法は工程が長く、毒性の高い錫化合物を使用している。また、上記(2)の方法は晶析を複数回繰り返す必要があるために操作が煩雑である。このように、いずれの方法も工業的に有利な方法とはいえない。

[0004] 光学活性1, 4-ペンタンジオールを原料として光学活性1-置換-2-メチルピロリジンに誘導すれば、上記の問題を解決して光学活性1-置換-2-メチルピロリジンを効率良く製造しうると考えられるが、従来の光学活性1, 4-ペンタンジオールの製法はいずれも工業的に有利な方法とはいえない。

[0005] 例えば、光学活性1, 4-ペンタンジオールの製造法としては下記のような方法が報告されている。

(3) 2, 4, 4-トリメチル-2-オキサゾリンとn-ブチルリチウムから調製したエノラートと、(S)-エピクロロヒドリンをカップリングさせた後、塩酸で加水分解し、次いで水素化リチウムアルミニウムで還元することにより(S)-1, 4-ペンタンジオールを製造する方

法(非特許文献3)。

(4) D-グルタミン酸を亜硝酸で処理することによりγ-ブチロラクトン-4-カルボン酸を製造し、カルボン酸をボラン-ジメチルスルフィド錯体でアルコールに還元し、次いで水酸基をトシル化した後、水素化リチウムアルミニウムで還元することにより(S)-1, 4-ペンタンジオールを製造する方法(非特許文献4)。

(5) レブリン酸エステル(4-オキソペンタン酸エステル)のカルボニル基をパン酵母で還元し、次いで水素化リチウムアルミニウムで還元することにより(S)-1, 4-ペンタンジオールを製造する方法(非特許文献5)。

(6) ラセミ体の1, 4-ペンタンジオールの1位の水酸基をトリチル基により保護した後、リパーゼで不斉アシル化を行い、得られたエステル体とアルコール体の混合物からエステル体を分離した後、トシル酸で脱保護することにより(R)-1, 4-ペンタンジオールを製造する方法(非特許文献6)。

[0006] しかしながら、上記(3)及び(4)の方法は工程が長いうえ高価な試剤を多用する必要がある。上記(5)の方法は微生物による還元反応の収率が最大で60%と低い。また、上記(6)の方法はラセミ体の分割であるため非効率である。

非特許文献1: J. Org. Chem., 1989, 54, 209-216.

非特許文献2: Acta. Pharm. Suec., 1978, 15, 255-263.

非特許文献3: J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1994, 483-484.

非特許文献4: J. Med. Chem., 1982, 25, 943-946.

非特許文献5: Synthetic Communications, 1990, 20, 999-1010.

非特許文献6: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996, 6, 71-76.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 上記に鑑み、本発明の目的は光学活性1, 4-ペンタンジオールの効率的な製造法を提供し、更には光学活性1, 4-ペンタンジオールから簡便かつ効率的に光学活性1-置換-2-メチルピロリジンを製造する方法を提供することにある。

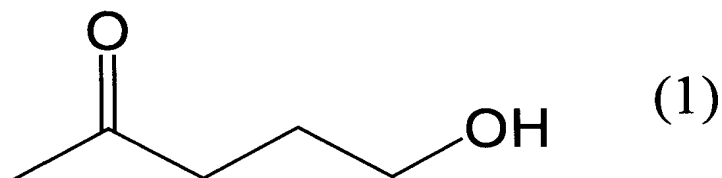
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは鋭意検討を行った結果、安価且つ入手容易な5-ヒドロキシ-2-ペン

タノンを不斉還元することにより、光学活性1, 4-ペンタンジオールを簡便に製造でき、更にこれをスルホニル化することにより光学活性スルホナート化合物に変換し、次いでアミンと反応させることにより、光学活性1-置換-2-メチルピロリジンを簡便に製造できる方法を開発するに至った。

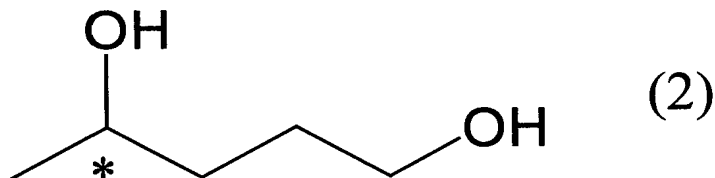
[0009] 即ち本発明は、下記式(1)：

[0010] [化6]



[0011] で表される5-ヒドロキシ-2-ペンタノンを不斉還元することの特徴とする、下記式(2)：

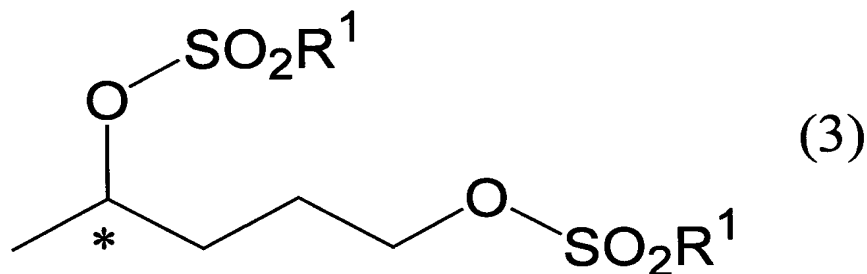
[0012] [化7]



[0013] (式中、*は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性1, 4-ペンタンジオールの製造法である。

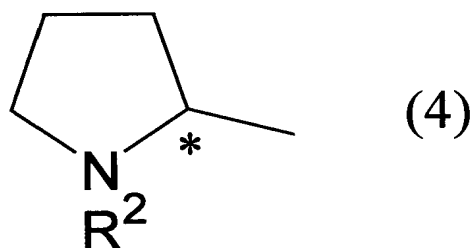
[0014] また本発明は、前記式(2)で表される光学活性1, 4-ペンタンジオールをスルホニル化することにより、下記式(3)：

[0015] [化8]



[0016] (式中、 R^1 は置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数7～12のアラルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～12のアリール基を表し、*は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性ジスルホナート化合物に変換し、更にアミンと反応させることを特徴とする、下記式(4)：

[0017] [化9]



[0018] (式中、 R^2 は水素原子、水酸基、メキシ基、ベンジルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数7～12のアラルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～12のアリール基を表し、*は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性1-置換-2-メチルピロリジンの製造法である。

発明の効果

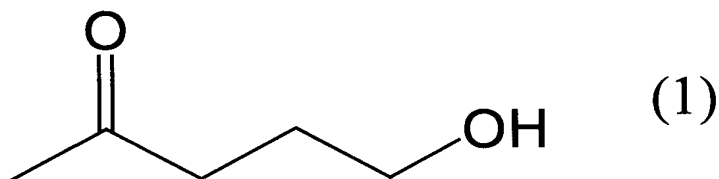
[0019] 本発明によれば、医薬中間体又は農薬中間体として有用な光学活性1, 4-ペンタンジオール及び光学活性1-置換-2-メチルピロリジンを安価で入手容易な出発原料から、簡便且つ安価に製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0020] まず、本発明で使用する出発原料、並びに生成物について説明する。

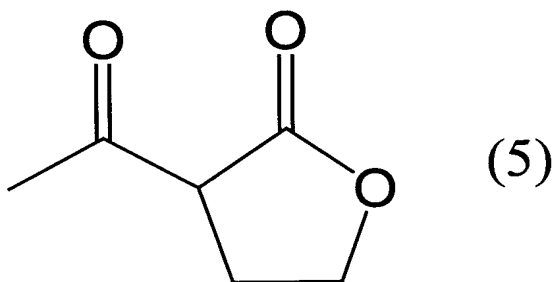
本発明の出発原料である5-ヒドロキシ-2-ペンタノン下記式(1)：

[0021] [化10]



[0022] で表される。本化合物は安価に調達可能であるが、更に安価で入手容易な下記式(5)：

[0023] [化11]

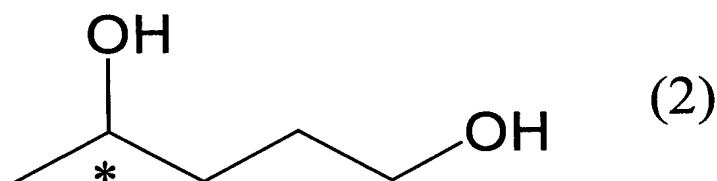


[0024] で表される2-アセチル-γ-ブチロラク톤をリン酸、硫酸、硝酸、又はメタンスルホン酸等の酸存在下で加水分解することにより、簡便に製造することもできる。

[0025] なお、前記式(1)で表される5-ヒドロキシ-2-ペンタノンが高濃度で保存すると自己脱水縮合により純度低下する場合があるが、前記式(5)で表される2-アセチル-γ-ブチロラク톤を酸加水分解して得られた前記化合物(1)の酸性水溶液、若しくは必要に応じて中和処理した水溶液を保存すれば、このような問題は発生せず、そのまま不斉還元反応の原料として使用することが可能である。

[0026] 次に、本発明の生成物である光学活性1, 4-ペンタンジオールは、下記式(2)：

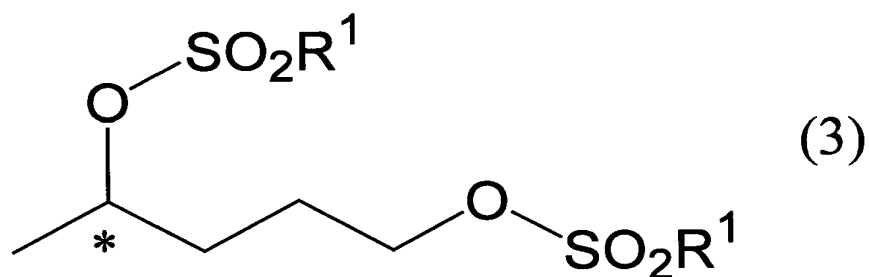
[0027] [化12]



[0028] で表される。ここで、*は不斉炭素原子を表し、その絶対配置はR又はSである。ここでRは両対掌体のうちR体を過剰に含む全ての場合を表し、同様にSは両対掌体のうちS体を過剰に含む全ての場合を表す。

[0029] 次に、本発明の生成物である光学活性ジスルホナート化合物は、下記式(3)：

[0030] [化13]

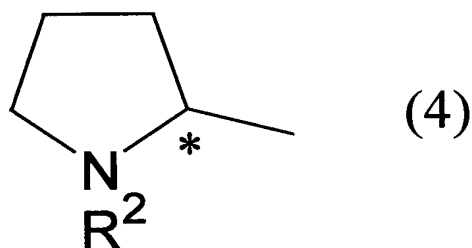


[0031] で表される。ここで、R¹は置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数7～12のアラルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～12のアリール基を表す。

[0032] R¹として好ましくは、メチル基、エチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基等であり、更に好ましくはメチル基、又は4-メチルフェニル基である。*は前記に同じである。

[0033] 次に、本発明の生成物である光学活性1-置換-2-メチルピロリジン、下記式(4)：

[0034] [化14]



[0035] で表される。ここで、 R^2 は水素原子、水酸基、メキシ基、ベンジルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数7～12のアラルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～12のアリール基を表す。

[0036] R^2 として好ましくは、水素原子、水酸基、メキシ基、ベンジルオキシ基、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*tert*-ブチル基、アリル基、ベンジル基、1-フェネチル基、フェニル基、メキシフェニル基等であり、更に好ましくはベンジル基である。*は前記に同じである。

[0037] 次に、前記式(1)で表される5-ヒドロキシ-2-ペンタノンを不斉還元することにより、前記式(2)で表される光学活性1, 4-ペンタンジオールを製造する方法について説明する。本工程における不斉還元方法としては特に限定されず、光学活性化合物によって修飾されたヒドリド還元剤を用いて還元する方法、不斉遷移金属触媒存在下に水素化する方法、不斉遷移金属触媒存在下に水素移動型還元する方法、若しくは微生物、或いは微生物由来の酵素を用いて還元する方法等が挙げられる。

[0038] 具体的には、光学活性化合物によって修飾されたヒドリド還元剤としては、光学活性酒石酸と水素化ホウ素ナトリウムから調製される還元剤、光学活性オキサボロジン誘導体とボランから調製される還元剤、光学活性ケトイミナト型コバルト錯体と水素化ホウ素ナトリウムとテトラヒドロフラン-2-メタノールから調製される還元剤、光学活性1, 1'-ビ-2-ナフトールと水素化アルミニウムリチウムから調製される還元剤等が挙げられる。

[0039] また、前記水素化又は水素移動型還元を用いる不斉遷移金属触媒としては、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、又は白金等の周期律表第VIII族元素の金属錯体が好

ましく、錯体の安定性や入手容易さ、経済性の観点からルテニウム錯体がより好ましい。

[0040] 該金属錯体中の不斉配位子としてはホスフィン系配位子が好ましく、ホスフィン系配位子として好ましくは二座配位子である。二座配位子として好ましくは、BINAP(2, 2'-ビスジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル); Tol-BINAP(2, 2'-ビス(ジ-*p*-トリルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル)等のBINAP誘導体; BDPP(2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン); DIOP(4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン); BPPFA(1-[1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン); CHIRAPHOS(2, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン); DEGPPOS(1-置換-3, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ピロリジン); DuPHOS(1, 2-ビス(2, 5-置換ホスホラノ)ベンゼン); DIPAMP(1, 2-ビス[(*o*-メトキシフェニル)フェニルホスフィノ]エタン)等が挙げられる。

[0041] 前記不斉遷移金属触媒存在下に水素ガス、若しくは水素供与能を有する化合物、例えばイソプロパノール、蟻酸、又は蟻酸アンモニウム等を用いて不斉還元することが可能である。

[0042] また、前記式(1)で表される5-ヒドロキシ-2-ペンタノンのカルボニル基を立体選択的に還元する活性を有する酵素源の存在下、前記式(1)のカルボニル基を立体選択的に還元することにより、前記式(2)で表される光学活性1, 4-ペンタンジオールを製造することもできる。

[0043] ここで、「酵素源」とは、上記還元活性を有する酵素自体はもちろんのこと、上記還元活性を有する微生物の培養物も含まれる。「微生物の培養物」とは、菌体を含む培養液、培養菌体、又はその処理物を意味する。ここで「その処理物」とは、例えば、粗抽出液、凍結乾燥菌体、アセトン乾燥菌体、又はそれら菌体の磨砕物等を意味する。さらにこれら酵素源は、公知の手段により固定化酵素あるいは固定化菌体の形態として用いることもできる。固定化は、当業者に周知の方法(例えば架橋法、物理的吸着法、包括法等)で行うことができる。

[0044] 本発明の酵素還元工程において、前記式(1)で表される化合物のカルボニル基を立体選択的に還元する活性を有する酵素源としては、キャンディダ(*Candida*)属、デ

ボシア (*Devosia*) 属、ロドコッカス (*Rhodococcus*) 属、又はロドトルラ (*Rhodotorula*) 属からなる群から選ばれた微生物由来の酵素源が挙げられる。

[0045] 上記酵素源のうち、前記式(1)で表される化合物のカルボニル基をS選択的に還元する活性を有する酵素源としては、ロドコッカス・スピーシーズ (*Rhodococcus* sp.)、又はロドトルラ・グルチニス (*Rhodotorula glutinis*) 等の微生物由来の酵素源が挙げられる。

[0046] また、前記式(1)で表される化合物のカルボニル基をR選択的に還元する活性を有する酵素源としては、キャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*)、キャンディダ・マリス (*Candida malis*)、又はデボシア・リボフラビナ (*Devosia riboflavina*) 等の微生物由来の酵素源が挙げられる。

[0047] また、上記微生物由来の還元酵素の産生能を有する微生物としては、野生株又は変異株のいずれでもよい。あるいは細胞融合または遺伝子操作等の遺伝学的手法により誘導される微生物も用いることができる。遺伝子操作された本酵素を生産する微生物は、例えば、これらの酵素を単離及び／または精製して酵素のアミノ酸配列の一部または全部を決定する工程、このアミノ酸配列に基づいて酵素をコードするDNA配列を得る工程、このDNAを他の微生物に導入して組換え微生物を得る工程、及びこの組換え微生物を培養して、本酵素を得る工程を含有する方法により得ることができる(WO98/35025)。

[0048] 酵素源として用いる微生物の為の培養培地は、その微生物が増殖し得るものである限り特に限定されない。例えば、炭素源として、グルコース、シュークロース等の糖質、エタノール、グリセロール等のアルコール類、オレイン酸、ステアリン酸等の脂肪酸及びそのエステル類、菜種油、大豆油等の油類、窒素源として、硫酸アンモニウム、硝酸ナトリウム、ペプトン、カザミノ酸、コーンステーパーリカー、ふすま、酵母エキスなど、無機塩類として、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸一水素カリウム、リン酸二水素カリウムなど、他の栄養源として、麦芽エキス、肉エキス等を含有する通常の液体培地が使用することができる。培養は好氣的に行い、通常、培養時間は1〜5日間程度、培地のpHが3〜9、培養温度は10〜50℃で行うことができる。

- [0049] 本発明の還元反応は、適当な溶媒中に基質の5-ヒドロキシ-2-ペンタノン、補酵素NAD(P)H及び上記微生物の培養物またはその処理物等を添加し、pH調整下に攪拌することにより行うことができる。反応溶媒としては、通常、水や緩衝液等の水性媒体を用いるが、酢酸エチル、トルエン等の有機溶媒と水性媒体の2相系で反応を行うこともできる。
- [0050] 反応条件は用いる酵素源や基質濃度等によって異なるが、通常、基質濃度は約0.1〜100重量%、好ましくは1〜60重量%であり、補酵素NAD(P)Hは基質に対して0.000001〜1倍モル量、好ましくは0.000001〜0.001倍モル量、反応温度は10〜60℃、好ましくは20〜50℃であり、反応のpHは4〜9、好ましくは5〜8である。反応時間は通常1〜120時間、好ましくは1〜72時間で行うことができる。基質は一括、または連続的に添加して行うことができる。反応はバッチ方式または連続方式で行うことができる。
- [0051] 本発明の還元工程において、一般に用いられる補酵素NAD(P)H再生系を組み合わせる用いることにより、高価な補酵素の使用量を大幅に減少させることができる。代表的なNAD(P)H再生系としては、例えば、グルコース脱水素酵素及びグルコースを用いる方法が挙げられる。
- [0052] 酵素源として、還元酵素遺伝子及びこの酵素が依存する補酵素を再生する能力を有する酵素(例えばグルコース脱水素酵素)の遺伝子を同一宿主微生物内に導入した形質転換微生物の培養物を用いて還元反応を行えば、別途補酵素の再生に必要な酵素源を調製する必要がないため、より低コストで光学活性1,4-ペンタンジオールを製造することができる。
- [0053] 上記のような形質転換微生物としては、上記還元酵素をコードするDNA及び該酵素が依存する補酵素を再生する能力を有する酵素をコードするDNAを有するプラスミドで形質転換された形質転換微生物が挙げられる。ここで、補酵素を再生する能力を有する酵素としては、グルコース脱水素酵素が好ましく、バシラス・メガテリウム(*Bacillus megaterium*)由来のグルコース脱水素酵素がより好ましい。また、宿主微生物としては大腸菌(*Escherichia coli*)が好ましい。
- [0054] より好ましくは、キャンディダ・マグノリエ(*Candida magnoliae*) IFO0705由来の還元

酵素遺伝子及びバシラス・メガテリウム (*Bacillus megaterium*) 由来のグルコース脱水素酵素遺伝子で形質転換された *Escherichia coli* HB101 (pNTS1G) (受託番号FERM BP-5835、原寄託日平成9年2月24日)、

キャンディダ・マリス (*Candida malis*) IFO10003由来の還元酵素遺伝子及びバシラス・メガテリウム (*Bacillus megaterium*) 由来のグルコース脱水素酵素遺伝子で形質転換された *Escherichia coli* HB101 (pNTFPG) (受託番号FERM BP-7117、原寄託日平成12年4月11日)、

デボシア・リボフラビナ (*Devosia riboflavina*) IFO13584由来の還元酵素遺伝子及びバシラス・メガテリウム (*Bacillus megaterium*) 由来のグルコース脱水素酵素遺伝子で形質転換された *Escherichia coli* HB101 (pNTDRG1) (受託番号FERM BP-08458、原寄託日平成14年5月29日の国内寄託株をブダペスト条約に基づく国際寄託に移管)、

ロドコッカス・スピーシーズ (*Rhodococcus* sp.) KNK01由来の還元酵素遺伝子で形質転換された *Escherichia coli* HB101 (pNTRS) (受託番号FERM BP-08545、原寄託日平成14年2月13日の国内寄託株をブダペスト条約に基づく国際寄託に移管)、又は、ロドトルラ・グルチニス (*Rhodotorula glutinis*) IFO415由来の還元酵素遺伝子及びバシラス・メガテリウム (*Bacillus megaterium*) 由来のグルコース脱水素酵素遺伝子で形質転換された *Escherichia coli* HB101 (pNTRGG1) (受託番号FERM BP-7858、原寄託日平成14年1月22日) 等が挙げられる。これらの形質転換微生物は、それぞれ、独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター (日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1中央第6) に寄託されている。

[0055] なお、本発明の還元工程を、補酵素再生系と組み合わせて実施する、又は酵素源として上記形質転換微生物の培養物もしくはその処理物を用いる場合は、補酵素として、より安価な酸化型のNAD(P)を添加して反応を行うことも可能である。

[0056] 還元反応で生じた光学活性1, 4-ペンタンジオールは、常法により精製することができる。例えば、微生物等を用いた場合には必要に応じ遠心分離、濾過等の処理を施して菌体等の懸濁物を除去し、次いで酢酸エチル、トルエン等の有機溶媒で抽出し、有機溶媒を減圧下に除去することにより目的物が得られる。このようにして得られ

た目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0057] 次に、前記式(2)で表される光学活性1, 4-ペンタンジオールをスルホニル化することにより、前記式(3)で表される光学活性ジスルホナート化合物に変換する工程について説明する。本工程は、塩基存在下にスルホニル化剤を用いることにより行うことができる。

[0058] ここで、前記スルホニル化剤としては、ハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物等が挙げられる。ハロゲン化スルホニルとしては、塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化クロロメタンスルホニル、塩化ベンジルスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化4-メチルベンゼンスルホニル、塩化4-クロロベンゼンスルホニル、塩化2-ニトロベンゼンスルホニル、塩化3-ニトロベンゼンスルホニル、塩化4-ニトロベンゼンスルホニル等が挙げられ、スルホン酸無水物としては、無水トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは塩化メタンスルホニル、又は塩化4-メチルベンゼンスルホニルである。前記スルホニル化剤の使用量としては、好ましくは前記化合物(2)に対して2-10倍モル量であり、更に好ましくは2-4倍モル量である。

[0059] また、前記塩基としては、特に制限されないが、第3級アミン類が好ましく、例えばトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。更に好ましくはトリエチルアミン、又はピリジンである。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物(2)に対して2-100倍モル量であり、更に好ましくは2-4倍モル量である。

[0060] 反応溶媒としては、塩基をそのまま反応溶媒として使用してもよいし、又はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジ

メチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒;ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒;ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒を用いてもよい。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエンが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5〜20倍重量である。

[0061] 反応温度は、反応時間短縮、及び収率向上の観点から−20〜150℃が好ましく、0〜100℃が更に好ましい。前記式(2)で表される光学活性1, 4-ペンタンジオール、スルホニル化剤、塩基および溶媒の添加方法や、添加順序に特に制限はない。

[0062] 反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液、或いは塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0063] 次に、前記式(3)で表される光学活性ジスルホナート化合物をアミンと反応させることにより、前記式(4)で表される光学活性1-置換-2-メチルピロリジンを製造する工程について説明する。本工程は過剰のアミンと反応させるか、若しくは塩基存在下にアミンと反応させることにより行うことが出来る。

[0064] ここで、前記アミンとしては例えば、アンモニア、ヒドロキシルアミン、メトキシアミン、ベンジルオキシアミン、メチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、tert-ブチルアミン、アリルアミン、ベンジルアミン、1-フェネチルアミン、アニリン、4-メトキシアニン等が挙げられ、好ましくはベンジルアミンである。

[0065] 前記塩基としては例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素

化物;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド;水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩;トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の第3級アミン類が挙げられる。好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、又はピリジンである。

[0066] 前記アミンの使用量としては、好ましくは前記化合物(3)に対して1〜100倍モル量であり、更に好ましくは1〜10倍モル量である。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物(3)に対して1〜10倍モル量であり、更に好ましくは1〜5倍モル量である。

[0067] 反応溶媒としては、アミンをそのまま反応溶媒として使用してもよいし、又は水;メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒;ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒;塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒;N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒;ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒;ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒を用いてもよい。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエンが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物(3)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5〜20倍重量である。

[0068] 反応温度は、反応時間短縮、及び収率向上の観点から−20〜150℃が好ましく、0〜100℃が更に好ましい。前記式(3)で表される光学活性ジスルホネート化合物、アミン、塩基および溶媒の添加方法や、添加順序に特に制限はない。

[0069] 反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行え

ばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液、或いは塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、医薬、農薬等の合成中間体として十分な純度を有しているが、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

実施例

[0070] 以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

[0071] (実施例1) 光学活性1, 4-ペンタンジオールの製造

表1に示す各種組換え大腸菌を500mL容坂口フラスコ中で滅菌した50mLの2×YT培地(トリペプトン 1.6%、イーストエキス 1.0%、NaCl 0.5%、pH=7.0)に接種し、37℃で18時間振とう培養した。得られた培養液1mLに5-ヒドロキシ-2-ペンタノン10mg、NAD又はNADP1mg、グルコース20mgを添加し、30℃で20時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル2mLにて抽出し、抽出液にトリフルオロ酢酸無水物を加えて誘導化した後、生成物のO-TFA誘導体を下記分析法に従い分析した。その結果を表1に示す。

[分析条件]

カラム:CHIRALDEX G-TA 20m×0.25mmI. D. (ASTEC社製)、カラム温度:80℃、スプリット比:100/1、キャリアーガス:He 40cm³/sec、検出:FID、試料:O-TFA誘導体

変換率(%) = 生成物量 / (基質量 + 生成物量) × 100

光学純度(%ee) = (A - B) / (A + B) × 100

(A及びBは対応する鏡像異性体量を表わし、A > Bである)。

[0072] [表1]

組換え大腸菌	補酵素	変換率 (%)	光学純度 (% e e)	絶対配置
<i>Escherichia coli</i> HB101(pNTS1G) FERM BP-5835	NADP	100	99	(R)
<i>Escherichia coli</i> HB101(pNTFPG) FERM BP-7117	NAD	100	99	(R)
<i>Escherichia coli</i> HB101(pNTDRG1) FERM BP-08458	NAD	100	99	(R)
<i>Escherichia coli</i> HB101(pNTRS) FERM BP-08545	NAD	100	99	(S)
<i>Escherichia coli</i> HB101(pNTRGG1) FERM BP-7858	NADP	100	99	(S)

[0073] (実施例2) 5-ヒドロキシ-2-ペンタノンの製造

2-アセチル- γ -ブチロラクトン12.8g(100mmol)に5%リン酸水溶液100mLを加え、100℃、4時間攪拌した。室温まで冷却後、水酸化ナトリウム水溶液で中和することにより、5-ヒドロキシ-2-ペンタノン水溶液(130g、7.8重量%)を得た。

[0074] (実施例3) (S)-1,4-ペンタンジオールの製造

組換え大腸菌HB101(pNTRGG1)受託番号FERM BP-7858を、500mL容坂口フラスコ中で滅菌した50mLの2×YT培地(トリペプトン 1.6%、イーストエキス 1.0%、NaCl 0.5%、pH=7.0)に接種し、37℃で20時間振とう培養した。得られた培養液50mLに、実施例2で得られた5-ヒドロキシ-2-ペンタノン2.5gを含む水溶液(32g)、NADP2.5mg、グルコース6.6gを添加し、7.5Mの水酸化ナトリウム水溶液を滴下することによりpH6.5に調整しながら、30℃で24時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチル50mLを加えて抽出し、有機層を減圧下で留去することにより、薄茶色油状物の(S)-1,4-ペンタンジオール2.6gを得た(収率:100%)。また、実施例1と同様の方法で光学純度を測定したところ、99%ee以上であった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ 1.21(3H, d)、1.4–1.6(4H, m)、2.6–3.0(2H, brs)、3.67(2H, m)、3.86(1H, m)。

[0075] (実施例4) (S)-1, 4-ペンタンジオールの製造

組換え大腸菌HB101 (pNTRS) 受託番号FERM BP-08545を、500mL容坂口フラスコ中で滅菌した50mLの2×YT培地(トリペプトン 1.6%、イーストエキス 1.0%、NaCl 0.5%、硫酸亜鉛7水和物 50mg、pH=7.0)に接種し、30℃で40時間振とう培養した。得られた培養液50mLにグルコース脱水素酵素(天野エンザイム社製) 1,000units、実施例2で得られた5-ヒドロキシ-2-ペンタノン5.0gを含む水溶液(64g)、NAD 2.5mg、グルコース13.2gを添加し、7.5Mの水酸化ナトリウム水溶液を滴下することによりpH6.5に調整しながら、30℃で24時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチル100mLを加えて抽出し、有機相を減圧下で留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の(S)-1, 4-ペンタンジオール5.0gを得た(収率:100%)。また、実施例1と同様の方法で光学純度を測定したところ、99%ee以上であった。

[0076] (実施例5) (S)-1, 4-ビス(メタンスルホニルオキシ)ペンタンの製造

実施例3にて製造した(S)-1, 4-ペンタンジオール2.5g (24mmol)、トルエチルアミン7.3g (72mmol)、酢酸エチル30mLからなる溶液を5℃に冷却し、塩化メタンスルホニル6.6g (58mmol)を加えて1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液15mLを加えて洗浄し、有機層を更に水15mLで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、(S)-1, 4-ビス(メタンスルホニルオキシ)ペンタンを淡黄色油状物として得た(6.1g、収率:98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ 1.45 (3H, d)、1.7–2.0 (4H, m)、3.03 (6H, s)、4.27 (2H, m)、4.86 (1H, m)。

[0077] (実施例6) (R)-1-ベンジル-2-メチルピロリジンの製造

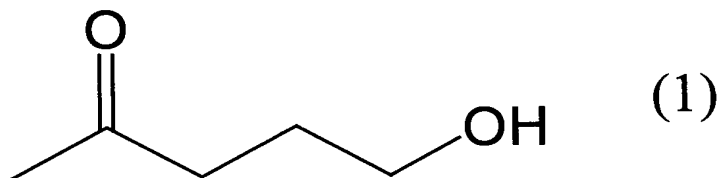
実施例5にて製造した(S)-1, 4-ビス(メタンスルホニルオキシ)ペンタン2.49g (9.6mmol)とベンジルアミン5.13g (47.9mmol)を70℃、3時間攪拌した。酢酸エチル30mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液4.0gを加えて抽出し、有機層を減圧濃縮することにより、黄色油状物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(R)-1-ベンジル-2-メチルピロリジンを淡黄色油状物として得た(1.83g、収率:100%)。

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d), 1.45 (1H, m), 1.6–1.8 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.09 (1H, dd), 2.38 (1H, dq), 2.89 (1H, dd), 3.13 (1H, d), 4.02 (1H, d), 7.2–7.4 (5H, m)。

請求の範囲

[1] 下記式(1):

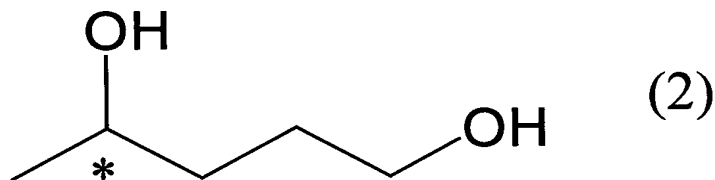
[化1]



で表される5-ヒドロキシ-2-ペンタノンを不斉還元することを特徴とする、下記式(2)

:

[化2]



(式中、*は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性1, 4-ペンタンジオールの製造法。

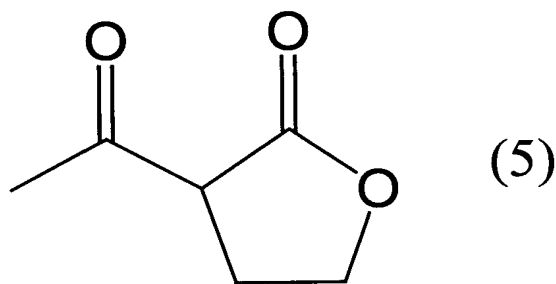
[2] 前記式(1)で表される5-ヒドロキシ-2-ペンタノンの不斉還元を、当該化合物を立体選択的に還元する活性を有する酵素源を作用させることにより行うことを特徴とする請求項1に記載の製造法。

[3] 前記酵素源がカンディダ (Candida) 属、デボシア (Devosia) 属、ロドコッカス (Rhodococcus) 属、又はロドトルラ (Rhodotorula) 属に属する微生物の培養物及び／又はこれらの微生物から得られる酵素である請求項2に記載の製造法。

[4] 前記酵素源が、前記式(1)で表される化合物をS選択的に還元する活性を有し、かつ、ロドコッカス (Rhodococcus) 属、又はロドトルラ (Rhodotorula) 属に属する微生物の培養物及び／又はこれらの微生物から得られる酵素である、請求項2に記載の製造法。

- [5] 前記S選択的な酵素源が、ロドコッカス・スピーシーズ (*Rhodococcus* sp.)、又はロドトルラ・グルチニス (*Rhodotorula glutinis*) の培養物及び／又はこれらの微生物から得られる酵素である、請求項4に記載の製造法。
- [6] 前記S選択的な酵素源が、*Escherichia coli* HB101 (pNTRS) (FERM BP-08545)、又は*Escherichia coli* HB101 (pNTRGG1) (FERM BP-7858) の培養物、及び／又はこれらの微生物から得られる酵素である、請求項4に記載の製造法。
- [7] 前記酵素源が、前記式(1)で表される化合物をR選択的に還元する活性を有し、かつ、キャンディダ (*Candida*) 属、又はデボシア (*Devosia*) 属に属する微生物の培養物及び／又はこれらの微生物から得られる酵素である、請求項2に記載の製造法。
- [8] 前記R選択的な酵素源が、キャンディダ・マリス (*Candida malis*)、キャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*)、又はデボシア・リボフラビナ (*Devosia riboflavina*) の培養物及び／又はこれらの微生物から得られる酵素である、請求項7に記載の製造法。
- [9] 前記R選択的な酵素源が*Escherichia coli* HB101 (pNTS1G) (FERM BP-5835)、*Escherichia coli* HB101 (pNTFPG) (FERM BP-7117)、又は*Escherichia coli* HB101 (pNTDRG1) (FERM BP-08458) の培養物及び／又はこれらの微生物から得られる酵素である、請求項7に記載の製造法。
- [10] 下記式(5)：

[化3]

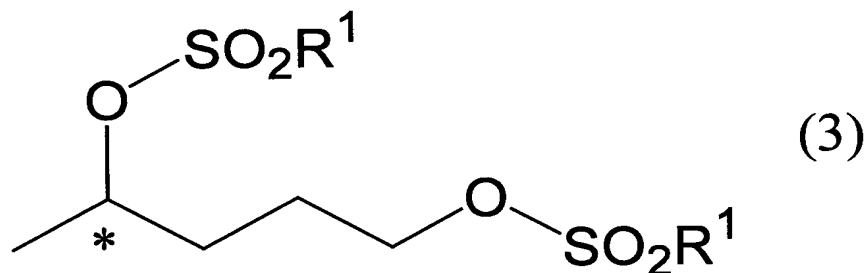


で表される2-アセチル-γ-ブチロラク톤を酸加水分解することにより製造された前記式(1)で表される5-ヒドロキシ-2-ペンタノンを出発原料に用いることを特徴とする、請求項1～9のいずれかに記載の製造法。

- [11] 請求項1～10のいずれかに記載の方法により製造した前記式(2)で表される光学

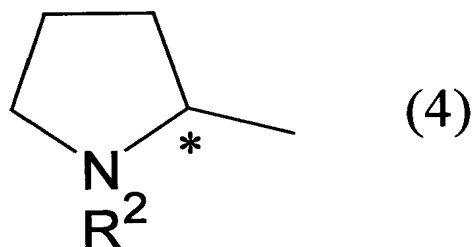
活性1, 4-ペンタンジオールをスルホニル化することにより、下記式(3)：

[化4]



(式中、 R^1 は置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数7～12のアラルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～12のアリール基を表し、*は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性ジスルホナート化合物に変換し、更にアミンと反応させることを特徴とする、下記式(4)：

[化5]



(式中、 R^2 は水素、水酸基、メキシ基、ベンジルオキシ基、置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数7～12のアラルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6～12のアリール基、を表し、*は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性1-置換-2-メチルピロリジンの製造法。

- [12] R^1 がメチル基又は4-メチルフェニル基であり、 R^2 がベンジル基である請求項11に記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C12P7/18, 17/10//C12N15/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C12P7/18, 17/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 49-55629 A (Esso Research and Engineering Co.), 30 May, 1974 (30.05.74), Page 14; table 1 & US 4088666 A & US 4165330 A & US 4156603 A & DE 2338216 A & DE 2338216 A & CH 602257 A	1 10
X Y	WHITNEY, Thomas A. et al., Asymmetric Synthesis via Lithium Chelates., Advances in Chemistry Series. 1974, Vol.130, pages 270 to 280.	1 10
X Y	WHITNEY, THOMAS A. et al., Asymmetric Synthesis via Lithium Chelates., Polymer Preprints. 1972, Vol.13, No.2, pages 688 to 692.	1 10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April, 2005 (11.04.05)

Date of mailing of the international search report

10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000575

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LETUNOVA, A.B. et al., Preparation of γ -acetopropyl alcohol from γ -butyrolactone., Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal. 1977, Vol.11, No.12, pages 121 to 123.	10
X	KIM et al., The efficient resolution of protected diols and hydroxy aldehydes by lipases: steric auxiliary approach and synthetic applications., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 1996, Vol.6, No.1, pages 71 to 76.	11-12
A	WERMUTH, B., Purification and properties of an NADPH-dependent carbonyl reductase from human brain. Relationship to prostaglandin 9-ketoreductase and xenobiotic ketone reductase., The Journal of Biological Chemistry. 1981, Vol.256, No.3, pages 1206-13.	2-9
A	JÖRG, PETERS. et al., A novel NADH-dependent carbonyl reductase with an extremely broad substrate range from Candida parapsilosis: Purification and characterization., Enzyme and Microbial Technology. 1993, Vol.15, pages 950 to 958.	2-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C12P 7/18, 17/10 // C12N15/53

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C12P 7/18, 17/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), PubMed

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 49-55629 A (エツソ リサーチ エンド エンジニアリングコムパニー) 1974.05.30, 14 頁第 1 表 & US 4088666 A & US 4165330 A & US 4156603 A & DE 2338216 A & DE 2338216 A & CH 602257 A	1 10
X Y	WHITNEY, Thomas A., et al., Asymmetric Synthesis via Lithium Chelates., Advances in Chemistry Series. 1974, Vol.130, pages 270-280.	1 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

4B

3535

上條 肇

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WHITNEY, THOMAS A., et al., Asymmetric Synthesis via Lithium Chelates., Polymer Preprints. 1972, Vol.13, No.2, pages 688-692.	1
Y		10
Y	LETUNOVA, A. B., et al., Preparation of γ -acetopropyl alcohol from γ -butyrolactone., Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal. 1977, Vol.11, No.12, pages 121-123.	10
X	KIM, et al., The efficient resolution of protected diols and hydroxy aldehydes by lipases: steric auxiliary approach and synthetic applications., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 1996, Vol.6, No.1, pages 71-76.	11-12
A	WERMUTH, B., Purification and properties of an NADPH-dependent carbonyl reductase from human brain. Relationship to prostaglandin 9-ketoreductase and xenobiotic ketone reductase., The Journal of Biological Chemistry. 1981, Vol.256, No.3, pages 1206-13.	2-9
A	JÖRG, PETERS., et al., A novel NADH-dependent carbonyl reductase with an extremely broad substrate range from Candida parapsilosis: Purification and characterization., Enzyme and Microbial Technology. 1993, Vol.15, pages 950-958.	2-9